# FACULTE DE MEDECINE
# NECKER ENFANTS MALADES
# UNIVERSITE PARIS V

ANNEE 1971

# THESE

N° 33

POUR LE

# DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

**Alain CRAPPIER**

Né le 26 avril 1944 à COMPIEGNE (Oise)

Ancien Externe des Hôpitaux de PARIS

*PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .*

## A PROPOS D'UN CAS DE CHORIO-EPITHELIOME PRIMITIF DE L'OVAIRE

Président : M. DE BRUX, Professeur

EDITIONS MEDICALES EMU ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

# FACULTE DE MEDECINE
## NECKER ENFANTS MALADES
## UNIVERSITE PARIS V


ANNEE 1971

# THESE

N°

POUR LE

# DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR


**Alain CRAPPIER**

Né le 26 avril 1944 à COMPIEGNE (Oise)

Ancien Externe des Hôpitaux de PARIS


*PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .*

## A PROPOS D'UN CAS DE CHORIO-EPITHELIOME PRIMITIF DE L'OVAIRE

Président : M. DE BRUX, Professeur


EDITIONS MEDICALES EM ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MES PARENTS.

A MON FRERE.

A MA FAMILLE.

A MES PARENTS.

A MON FRERE.

A MA FAMILLE.

A MES AMIS.

A Monsieur le Professeur DE BRUX.

Qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse, ce dont nous le remercions très vivement et très respectueusement.

A Monsieur le Professeur DE SANCTIS

Qui a bien voulu accepter la présidence de cette
thèse, ce dont nous le remercions très vivement et
très respectueusement.

A NOTRE MAITRE, le Docteur ROBEY.

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse. Nous voudrions témoigner notre gratitude et le remercier de son accueil chaleureux.

A NOTRE MAITRE, le Docteur Raoul HERVE.

Qui nous a apporté ses précieux conseils au cours de ce travail.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde gratitude.

A NOS MAITRES D'EXTERNAT :

- Monsieur le Professeur LESOBRE.
- Monsieur le Docteur VILAIN.
- Monsieur le Docteur BARDIAUX.
- Monsieur le Docteur LAZARE.
- Monsieur le Docteur HENROT.
- Monsieur le Docteur SCHWOB.

Qu'ils veuillent trouver ici le
témoignage de notre reconnaissance.

# I N T R O D U C T I O N

L'observation privilégiée d'un chorio-carcinome primitif de l'ovaire considéré à juste titre comme une tumeur tout-à-fait exceptionnelle, nous a fourni l'occasion de préciser les connaissances actuelles sur cette affection ; mais aussi de relever au cours de nos recherches bibliographiques les difficultés, voire les incertitudes persistantes, tant dans le domaine du diagnostic clinique que dans celui de l'anatomo-pathologie.

Il en va ainsi du traitement à leur opposer dont la codification surtout en ce qui concerne la chimiothérapie anti-tumorale est loin d'être unanimé et pourtant sur elle et sur la chirurgie reposent les espoirs d'améliorer un pronostic jugé jusque là toujours très grave.

oOo

Observation : Melle. P..., 19 ans, nous a été adressée par son médecin, le Docteur B..., gynécologue d'Alençon, pour tumeur abdominale volumineuse, associée à des métrorragies. Cette tumeur génitale s'accompagne d'une élimination de prolans de 50.000 U.I., mais il s'agit bien d'une tumeur primitive et non métastatique, aucun signe de grossesse antérieure ou actuelle n'ayant pu être décelé.

Le début de l'affection est difficile à préciser. Les premiers signes fonctionnels semblent remonter à 2 mois environ : ils consistent en métrorragies et en une gêne abdominale progressive, l'interrogatoire ne nous apprend que des banalités concernant les antécédents personnels et héréditaires. Aucune notion exacte du moment du virage de la cuti réaction ne peut être donnée et cet argument négatif prendra une certaine importance dans l'établissement du caractère primitif ou secondaire de la tumeur.

Les premières règles se sont installées à 12 ans ; les cycles sont irréguliers 15-45 jours. La puberté s'est faite sans incident, la croissance somatique s'est faite normalement ; les caractères sexuels secondaires sont apparus à un âge normal.

Les premiers rapports sexuels auraient eu lieu en avril 1970 et juillet 1970, avec prophylaxie (préservatifs masculins) ; aucune notion d'avortement ne peut être retenue.

Les dates de règles sont les suivantes (2.6, 10.7, 25.8) ; les dernières ont été suivies de métrorragies. Ce sont ces métrorragies importantes et récidivantes au point d'entraîner une anémie à 2.780.000 G.R. avec hématocrite à 22 % qui ont motivé la consultation de gynécologie à Alençon (Dr. B...) le 18.9.1970.

Celui-ci découvre une masse sous-ombilicale et entreprend les premières investigations complémentaires : la masse abdominale remonte à 22 cm. au-dessus du pubis, et ressemble à un utérus gravide de 5 mois, mais à son niveau n'est constaté aucun signe foetal. Une réaction immunologique est positive et un dosage d'hormone chorionique urinaire montre la présence de 50.000 U.I. de prolans.

Un nouvel examen clinique fait par le Docteur B... lui montre que la tumeur est annexielle et non pas utérine, l'utérus est en effet refoulé et masqué par la tumeur, comme nous le verrons au cours de notre examen d'entrée. L'anémie étant réparée par les transfusions sanguines, le transfert de la malade à Paris est décidé.

Le 14.10.1970, a lieu l'hospitalisation à la maternité de l'Hôpital Bouwllent ; l'interrogatoire rétablit la chronologie des faits et la description des signes fonctionnels.

L'examen clinique montre :

1 - Une jeune fille d'aspect extérieur normal, malgré une certaine pâleur liée à l'anémie.

2 - A l'auscultation, l'abdomen est augmenté de volume et l'aspect est celui d'une grossesse de 5 mois $\frac{1}{2}$, cependant il n'existe pas de signe fonctionnel de grossesse, pas de signe de compression intestinale ou urinaire, l'aspect des seins n'est pas celui observé en cas de grossesse ; aucune circulation veineuse, aucune modification du mamelon, aucune sécrétion colostrale ne sont observées.

3 - Le palper abdominal va s'efforcer d'apporter un certain nombre de précisions :

- la masse abdominale est sensiblement médiane, un peu étalée transversalement, tendue, remontant à 22 cm. au-dessus du pubis, ses contours sont assez réguliers à convexité supérieure ; il n'existe aucun signe liquidien d'épanchement intra-péritonéal. La consistance est rénittente, ferme, mais la masse ne donne pas l'impression d'un utérus gravide, il n'existe en particulier pas de ballotement foetal déclable. Le palper est sensible, mais plus par défense réactionnelle de la paroi que par contraction,

- il n'existe au niveau de cette masse, aucun signe foetal : l'auscultation à l'oreille ou au cardiophone s'avère négative,

- l'examen gynécologique rencontre un certain nombre de difficultés : en effet l'introduction d'un spéculum est pénible pour la malade car elle n'a eu que très peu de rapports sexuels, le vagin a un aspect normal, il existe un peu de sang d'origine utérine, mais il est impossible de visualiser

le col pour deux raisons : la masse n'est pas seulement abdominale mais également pelvienne et refoule la paroi postérieure du vagin, le col est en position anormale, il est situé au-dessus du pubis et déplacé à droite.

- C'est seulement par le toucher vaginal qu'on localise avec précision l'utérus. Le toucher vaginal en effet, combiné au palper abdominal montre que la tumeur volumineuse et de consistance plus ferme que franchement liquidienne, est une tumeur probablement annexielle gauche. On arrive à percevoir dans la région hypogastrique à droite de la ligne médiane, refoulée par la tumeur, ce qui doit être le corps utérin auquel fait suite le col, nettement ascensionné au-dessus du pubis. Il est impossible de dire si le corps utérin est augmenté de volume, accollé en effet à la masse tumorale.

- Le toucher rectal retrouve le pôle inférieur de la tumeur mais n'apporte pas d'éléments complémentaires.

Des examens paracliniques sont demandés :

- une radiographie de l'abdomen sans préparation apporte des arguments négatifs : absence de squelette foetal mais découvre deux petites calcifications en regard de l'aile iliaque gauche,

- toute intéressante est la confirmation des dosages d'hormone chorionique pratiqués au laboratoire de Boucicaut selon la technique de Friedmann, un taux compris entre 5.000 U.L. et 20.000 U.L. est constaté.

- Par ailleurs, une radiographie du thorax montre une image normale.

- Un hémogramme trouve 3.430.000 G.R.

4.200 G.B.

l'hématocrite est à 32 %.

Plusieurs hypothèses diagnostiques sont envisagées :

1 - Une grossesse utérine avec volumineux kyste de l'ovaire probablement dermoïde.

2 - Une grossesse abdominale.

3 - Une tumeur sécrétante de l'ovaire primitive ou secondaire à un avortement passé inaperçu.

Les deux premières hypothèses sont facilement abandonnées en l'absence de signes foetaux. Cependant l'idée d'un avortement utérin méconnu sera discutée

et reprise ultérieurement. La troisième hypothèse est conservée et implique une décision opératoire exploratrice. Celle-ci est pratiquée le 21.10.1970, l'anatomo-pathologiste étant sollicité pour un examen extemporané.

Laparotomie médiane sus-pubienne : (21.X.70).

L'exploration montre qu'il s'agit d'une tumeur volumineuse de l'ovaire gauche à contenu mi-liquide - mi-solide. Cette tumeur remonte largement au-dessus de l'ombilic et plonge profondément dans la cavité pelvienne. Elle ne présente cependant pas de végétation exokystique et est au contact simplement d'adhérences membraneuses par continuité au péritoine pelvien et au grand épiploon ; les adhérences sont facilement libérées au doigt.

L'utérus est projeté en avant et à droite par cette tumeur et ne paraît pas augmenté de volume.

A droite, la trompe est légèrement augmentée de volume par des nodosités tubaires et est obstruée.

L'ovaire droit est strictement normal et ne présente aucun follicule, ni corps jaune.

Une ponction au trocart de la tumeur permet d'évacuer environ 1 litre et demi de liquide brunâtre sale évoquant une nature dermoïde.

Après évacuation, la tumeur peut être extériorisée et présente un aspect macroscopique inquiétant du fait de plusieurs formations violacées qui semblent être des formations kystiques pluri-loculaires et, outre cette formation, il existe des zones évoquant une prolifération très active.

Un examen extemporané est pratiqué dont voici le résultat :

L'aspect réalisé évoque un dysembryome à tissus multiples et probablement en partie au moins immatures. Cette tumeur présente selon toute probabilité un potentiel de malignité difficile à apprécier un extemporané. Devant ces précisions insuffisantes sur la malignité, on se borne à une annexectomie gauche. Le pédicule lombo-ovarien étant très volumineux et étalé.

Au décours de cette intervention, un curetage utérin est fait et ramène une muqueuse utérine un peu épaisse sans signes évidents d'imprégnation hormonale.

Curetage biopsique le 21 octobre 1970

Le curetage a ramené du sang, quelques lambeaux de muqueuse endo-cervicale, enflammée et des fragments d'endomètre. La muqucuse utérine est très morcelée et présente une infiltration inflammatoire diffuse du type surtout lymphoplasmocytaire. Les glandes sont épaisses et généralement sinueuses, leur épithélium est formé de cellules cylindriques à noyau dense pouvant comporter quelques figures de mitose dans un cytoplasme tantôt basophile, tantôt vacuolisé montrant des atypies d'Arias Stella, tantôt un état de métaplasie éosinophile, La surface de la muqueuse semble abrasée par des ruptus hémorragiques. Le chorion cytogène peuplé de cellules réticulaires ou ovalaires n'est pas décidualisé. Les vaisseaux interstitiels ont des parois généralement épaisses et fibreuses.

En conclusion : Endomètre peu épais d'aspect, fortement inflammatoire. Cette muqueuse qui présente un aspect sécrétoire hormonal nettement déséquilibré montre des atypies d'Arias Stella mais ne paraît pas décidualisée.

Le jeune âge de la malade, l'absence de réponse formelle de l'examen extemporané de la tumeur, nous ont fait surseoir à une intervention mutilatrice.

Ce n'est que 48 heures plus tard que l'examen anatomo-pathologique détaillé nous apporte un diagnostic précis.

Macroscopie

Très volumineuse tumeur arrondie et lobulée mesurant une vingtaine de centimètres de diamètre (voir photo). La surface est membraneuse blanchâtre sans végétation évidente, mais est soulevée par de nombreux nodules tumoraux.

La trompe qui court à la surface de cette masse montre une lumière cloisonnée évoquant de préférence un processus de salpingite.

A la coupe, présence de poches multiples d'un calibre très variable et souvent remplies d'un tissu nécrotique plus ou moins hémorragique. La plus volumineuse de ces poches est intérieurement tapissée par une membrane blanchâtre qui tend à desquamer et qui évoque très nettement un revêtement de type malpighien quoique l'on ne retrouve pas ici de formation pilaire.

Le reste de la tumeur montre des massifs très nécrosés et généralement hémorragiques souvent creusés de micro-kystes à paroi membraneuse, avec présence de dépôts ossifiés ou calcifiés.

Microscopie

Ovaire : Confirmant les précédents examens, cette tumeur est formée de tissus multiples qui présentent un degré de maturation variable. Certains kystes sont tapissés par un épithélium malpighien kératinisé d'épaisseur inégale reposant sur un stroma conjonctif épais et riche en vaisseaux fortement dilatés et qui ne semblent pas contenir d'annexe pilaire ou sébacé.

Le reste de la masse est formé d'un stroma mésenchymateux qui englobe des trousseaux musculaires lisses, de nombreux kystes malpighiens kératinisés, des cavités tapissées par un revêtement stratifié de type para-malpighien ou par un épithélium cylindrique plus ou moins papillaire ou parfois cilié, des nodules cartilagineux immatures, quelques dépôts de substance ostéoïde et des trainées de tissu nerveux.

A côté de ces structures inégalement matures mais généralement assez bien différenciées, on met en évidence des amas de tubes glanduliformes tassés les uns contre les autres très anarchiques pouvant même fusionner. Ces tubes sont mal différenciés. Ils ont un revêtement formé de cellules cubiques ou cubo-cylindriques stratifiées à gros noyaux hyperchromatiques et irréguliers.

Les prélèvements effectués dans les zones hémorragiques montrent enfin une prolifération typiquement chorio-carcinomateuse avec des cordons massifs et anarchiques peuplés de cellules à gros noyaux très irréguliers parfois même monstrueux, comportant une chromatine dense ou au contraire vacuolaire et des nucléoles proéminents souvent multiples. La partie profonde des cordons tumoraux est peuplée de cellules bien individualisées par une membrane cytoplasmique cependant que leur surface est longée par de volumineux plasmodes à noyaux rétractés et denses.

Conclusion

Choriocarcinome ovarien développé sur un dysembryome malin à tissus matures et immatures.

La localisation unilatérale annexielle stricte de cette tumeur ainsi que l'absence, l'envahissement utérin permet de conclure qu'il s'agit d'un chorio-carcinome primitif.

Trompe :

La lumière tubaire encore perméable sur son segment interne, est oblitérée sur le reste de son étendue ; les franges épithéliales sont, en effet, coalescentes, dessinant un réseau irrégulier à larges mailles et donnant naissance à des invaginations glanduliformes. Le chorion muqueux et la paroi tubaire, remaniés par la sclérose, contiennent des plages et des nodules lymphocytaires et aussi des amas d'histiocytes spumeux. Des îlots lymphoïdes se retrouvent dans le méso, souvent volumineux et contenant de larges centres germinatifs.

L'aspect réalisé correspond à une salpingite oblitérante d'évolution subchronique, sans lésions de type tuberculeux, ni envahissement néoplasique.

Le 24.10.1970, soit 3 jours après l'intervention, un dosage d'hormone chorionique montre la persistance d'une sécrétion positive à :

- 200
- 500 U.I.
- 1.000

Un traitement par méthotrexate est aussitôt entrepris et malgré le jeune âge de la malade une hystérectomie complémentaire avec annexectomie controlatérale est décidée et est réalisée le 26.10.1970.

Hystérectomie totale plus une annexe

Macroscopie

Utérus : R.A.S.

Endomètre d'épaisseur normale.

Microscopie

Col

L'exocol est tapissé par un épithélium stratifié de type malpighien qui présente une bonne trophicité et qui repose sur une membrane basale bien individualisée. La jonction exo endo-cervicale est surmontée d'un épithélium métaplasique et leucoplasique qui tend à s'enfoncer dans le collet des glandes sous-jacente. Le reste de la muqueuse endocervicale ne présente pas d'anomalies particulières. La paroi fibro-musculaire du col contient des nodules inflammatoires à cellules rondes qui tendent à se propager le long des axes vasculaires et nerveux.

Corps

L'endomètre abrasé par des phénomènes hémorragiques en rapport avec le curetage paraît peu épais et subit une stimulation hormonale nettement déséquilibrée. Les glandes sont en effet tortueuses, avec des épines conjonctives et un épithélium qui comporte aussi bien des figures de mitoses que des plages de vacuolisation présentant l'aspect caractéristique d'Atypies d'Arias Stella. Le stroma cytogène est le siège d'une infiltration inflammatoire assez dense et diffuse formée de cellules lympho-plasmocytaires. La paroi musculaire de l'utérus est épaisse mais ne contient pas de fibromyome ni d'endométriose. Elle montre quelques infiltrations inflammatoires à cellules rondes le long des axes vasculaires mais ne présente aucune image d'envahissement carcinomateux.

Annexe droite

L'ovaire est fonctionnel. Il contient plusieurs follicules régressifs ou en voie d'ovulation et des corps jaunes cicatriciels. La surface de la glande est longée par des languettes conjonctives en voie d'organisation. Ce stroma est lâche contenant de nombreux capillaires congestionnés et quelques infiltrats inflammatoires ainsi que des exsudats fibrino-hémorragiques superficiels.

La trompe droite est oblitérée à sa partie moyenne par des franges muqueuses dystrophiques qui tendent à fusionner au sein d'un tissu fibreux et fibroblastique assez dense. Le revêtement épithélial de la muqueuse s'invagine pour former de nombreux récessus glanduliformes par endroits fortement

tassés les uns contre les autres. Le chorion muqueux contient de nombreux infiltrats inflammatoires généralement lymphocytaires mais comportant aussi des plages riches en polynucléaires. La paroi musculaire de la frange est modifiée par une fibrose d'épaisseur inégale.

- L'évolution ultérieure doit être envisagée d'une part, d'un point de vue clinique et biologique, d'autre part du point de vue chimiothérapique.

1 - En effet la chimiothérapie par méthotrexate a été instituée dès le 24.10 avant la réintervention. Elle a été pratiquée d'abord de façon continue par voie intraveineuse quotidienne à la dose de 5 mg. pendant 14 jours, puis de façon bi-hebdomadaire à la dose de 30 mg. pendant 3 mois. La tolérance a été parfaite : la surveillance a été clinique et hématologique : aucun trouble des muqueuses, aucun trouble digestif n'a été observé. Les hémogrammes successifs n'ont pas montré d'anémie ni de leucopénie ou granulopénie. Seule a été constatée une éosinophilie minime mais persistante.

| | 23.11.70 | 1.12.70 | 14.12.70 | 16.1.1970 |
|---|---|---|---|---|
| G.R. | 4.300.000 | 4.100.000 | 4.200.000 | 3.900.000 |
| G.B. | 5.300 | 5.500 | 6.000 | 5.300 |
| Polynucléaires | | | | |
| - neutrophiles | 58 % | 52 % | 55 % | 65 % |
| - éosinophiles | 6 | 5 | 5 | 4 |
| - basophiles | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Monocytes | 9 | 8 | 6 | 3 |
| Lymphocytes | 20 | 33 | 33 | 27 |

2 - Du point de vue surveillance clinique et biologique les suites immédiates ont été satisfaisantes. Il n'a été constaté qu'un amaigrissement de 3 kilos au moment de la reprise de travail (2 mois plus tard), amaigrissement peut-être lié au surmenage et à une certaine nervosité entraînant de l'anorexie, nervosité à laquelle l'environnement familial n'est peut-être pas non plus étranger. Les examens réguliers abdominaux, gynécologiques et thoraciques (radiographies) n'ont jusqu'à ce jour détecté aucune anomalie.

Les dosages d'hormones chorioniques ont été pratiqués systématiquement :

le 30.10.1970 : les dosages à 1.000-5.000 et 10.000 U.L. négatifs

le 6.11.1970 : 80 et 100 U.L. négatifs.

Les dosages ultérieurs ayant été pratiqués à Alençon et exprimés en U.I.

23.11.70 < 200 U.I. 1.12.70 < 200 U.I. 16.1.71 250 U.I.

A ce moment apparaît un fait humoral nouveau qui fait décider une nouvelle hospitalisation : en effet le 6 février 1971 est constatée une remontée faible du taux de prolans aux alentours de 350 U.I. (50 unités-lapines).

A l'examen le toucher vaginal montre une cavité pelvienne souple. Un abdomen normal, un foie non palpable.

Au spéculum il existe un bourgeon charnu sur la cicatrice vaginale sur lequel on fait des frottis et une biopsie. Ces examens reviennent normaux.

Le cliché thoracique est normal.

Le 8 février 1971 le taux d'hormone chorionique est

- positif à 100 U.L.
- négatif à 500 U.L.

Une triple chimiothérapie est alors entreprise par cure de 5 jours avec intervalle de 10 jours entre les cures :

- CHLORAMINOPHENE 6 mg. x 5
- METHOTREXATE 20 mg. x 5 I.M.
- ACTINOMYCINE 0,50 mg. I.V. x 5

La tolérance hématologique est bonne mais la malade présente des ulcérations buccales dues à la chimiothérapie et il est envisagé de la mettre à 100 mg. d'acide Folinique entre 2 cures.

Avant la première cure, l'hémogramme montre 13.200 G.B. 4.120.000 G.R.

Après la cure, l'hémogramme montre 5.000 G.B. - 3.820.000 G.R.

Après la première cure le taux à hormone chorionique reste stationnaire positif à 100 U.L. Ce n'est qu'après la seconde cure que l'on observe une régression du taux de prolans : négatifs à 100 U.L.

L'électro-encéphalogramme demandé ne montre pas d'anomalies, pas d'images en foyer pouvant évoquer une métastase. Seule existe une sensibilité à la stimulation lumineuse intermittente.

Une 3e cure polychimiothérapique de 5 jours est suivie d'un nouveau dosage : le résultat est négatif à 80 U.L. La sortie de l'hôpital est autorisée.

Le traitement polychimiothérapique est abandonné, et il est envisagé de la laisser au METHOTREXATE (30 mg. I.V.) 2 fois par semaine avec surveillance clinique et biologique.

En résumé, nous sommes en présence d'une jeune fille de 19 ans, porteuse d'un chorio-épithéliome primitif de l'ovaire.

Cette observation nous amène à revoir les différents problèmes qu'une telle affection est susceptible de poser :

1 - Clinique

2 - Anatomo-pathologique

3 - Thérapeutique.

Problèmes cliniques

Le chorioépithéliome primitif de l'ovaire est une tumeur exceptionnelle. Le nombre de cas publiés dans la littérature se situe autour de 40. MARRUBINI en a colligé 20 observations en 1948, en 1957 un nouveau cas est rapporté par lui. Depuis lors, citons les observations isolées de :

- BOTELLA-LLUSIA 1950 - MARION 1952 -
- TULZEN 1955 - NEIGUS 1955 - MULLER et CATTIER 1958 -
- TORRES 1959 - AJJACIO 1961 - NOLOT 1963 -
- DEMAAN 1965 - RENDIMA 1966 - PEPUS 1967 - BURGER (1968).

L'affirmation du caractère primitif de la tumeur est souvent difficile à faire et elle ne doit s'imposer que sur des critères formels. En effet le chorioépithéliome de l'ovaire ne doit être considéré comme primitif que lorsque l'on peut être assuré :

1 - qu'il ne s'agit pas d'une tumeur issue de la dégénérescence maligne de villosités choriales greffées dans l'ovaire provenant d'une grossesse normale utérine ou d'une grossesse tubaire quelque soit le délai écoulé entre les deux événements.

2 - Qu'il ne s'agit pas d'une tumeur trophoblastique développée au dépens d'une grossesse ovarienne, éventualité rarissime mais signalée par Acosta Sison et par Turner et collaborateurs.

3 - Qu'il ne s'agit pas d'une métastase ovarienne d'un chorio-épithéliome primitivement utérin.

Ces trois éventualités résulteraient en définitive d'une localisation ovarienne d'une tumeur trophoblastique gravidique et ne seraient donc primitive qu'en apparence. Nombre d'observations ainsi étiquetées chorio-épithéliome primitif de l'ovaire n'entrent pas dans ce cadre car, ainsi que le souligne Marrubini, l'hypothèse de grossesse antérieure ne peut être formellement exclue.

Pour Oliver et Horne, le chorio-épithéliome primitif ne s'observerait qu'avant la puberté.

Sans admettre ce caractère limitatif, toutes les observations authentiques concernant les enfants, les adolescents, ou les jeunes filles de moins de 20 ans : près de la moitié des cas apparaissent avant la puberté.

La symptomatologie est celle d'une tumeur abdomino-pelvienne sécrétant un taux généralement élevé de gonadotrophines chorioniques.

Avant la puberté les signes fonctionnels ne sont pas immédiatement interprétés à leur juste valeur, quelques douleurs basses abdominales d'apparition et d'intensité variable, un écoulement sanguin évoquant l'installation de la menstruation la notion d'une poussée de croissance particulièrement marquée, l'apparition ou le développement rapide des caractères sexuels secondaires, ne prenant pas toutefois le caractère de puberté précoce, constituent une symptomatologie assez peu évocatrice.

Chez la jeune fille s'observent des anomalies menstruelles à type d'hyperménorrhée mais surtout de métrorragies capricieuses récidivantes, persistantes au point de retentir sur l'état général, ce qui fut le cas chez notre malade.

Chez la jeune fille également est signalée un brusque développement mammaire avec parfois sécrétion de colostrum.

Telle est la symptomatologie fonctionnelle, bien souvent assez estompée alors que la symptomatologie physique prend rapidement le pas : quelquefois c'est seulement le toucher vaginal ou le toucher rectal qui découvre une masse pelvienne latérale, plus souvent la tumeur a un développement rapide et ascensionne dans l'abdomen où elle devient visible, palpable, plus ou moins facile à

dissocier d'un utérus qui suit l'ascension dans l'abdomen et qui ne peut être toujours localisé avec certitude dès les premiers examens ; notre observation reflète bien les difficultés de la clinique.

Jusque là le diagnostic ne peut encore être supputé, c'est uniquement la mise en évidence de sécrétions gonadotrophiques qui marquera le début de l'approche du diagnostic.

Certes chez la fillette avant ou au voisinage de la puberté, ou chez une jeune fille vierge, la constitution d'une tumeur abdomino-pelvienne sécrétante permet de poser le diagnostic avant l'intervention : hormis quelques cas rarissimes de dysgerminomes purs de l'ovaire accompagnés d'une réaction de grossesse positive, le diagnostic positif de chorio-épithéliome primitif de l'ovaire peut être affirmé.

Chez une jeune fille plus âgée, qui n'est plus vierge, comme dans notre observation, plusieurs étapes doivent être franchies : l'élimination d'une grossesse antérieure n'a pu être obtenue formellement qu'après l'examen histologique de l'utérus et des trompes. Rappelons-le, le caractère primitif de la tumeur ovarienne ne peut et ne doit être affirmé qu'en l'absence de toute grossesse antérieure, ou actuelle.

Quels arguments apportons-nous dans le cas de notre malade :

1 - L'interrogatoire nous a appris l'existence de rapports sexuels récents, épisodiques et rares (2 en 4 mois) réalisés avec la protection de préservatifs masculins.

2 - Le curetage utérin d'une part, l'examen complet de l'utérus d'autre part ont permis d'éliminer avec certitude une grossesse utérine antérieure. La seule constatation qui aurait pu prêter à discussion est celle des atypies d'Arias Stella ; selon l'auteur lui-même, ces atypies ne constituent qu'un signe d'épuisement du récepteur endométrial à une forte stimulation par l'hormone chorionique ; elles ont été observées par Arias Stella pour la première fois en cas de chorio-épithéliome utérin ou de grossesse extra-utérine ; elles peuvent donc exister au niveau de l'utérus quelle que soit la source d'hormones chorioniques.

3 - Dans notre observation enfin, si la grossesse utérine récente abortive est très probablement éliminée, la grossesse ectopique l'est également avec certitude.

L'examen anatomo-pathologique des trompes permet en effet d'exclure l'hypothèse non seulement d'une grossesse extra-utérine mais d'une grossesse utérine : les trompes sont en effet obstruées par un processus de salpingite nodulaire hypertrophique bilatéral, n'ayant aucun caractère de spécificité histologique ; néanmoins opératoirement et macroscopiquement l'aspect des trompes évoquait une étiologie de tuberculose tubaire ancienne, étiologie dont la preuve n'a pu être fournie avec certitude ; mais quelle que soit la cause, les deux trompes sont complètement bouchées. Cette obturation empêchant toute migration ovulaire.

En résumé dans notre observation concernant une jeune fille ayant eu des relations sexuelles, le diagnostic de chorio-épithéliome primitif de l'ovaire n'a pu être établi avec certitude que grâce à l'examen anatomo-pathologique excluant toute possibilité de grossesse.

Il est évident qu'un tel diagnostic comporte un corollaire pratique immédiat, la recherche de métastases. Celles-ci se faisant par voie veineuse, la plus grande fréquence les situe aux poumons ; l'examen radiographique du thorax s'avère donc dans tous les cas indispensables. Cette recherche doit être systématique pré-opératoire et post-opératoire et au cours de toute l'évolution de la maladie.

- L'évolution ne peut être surveillée, de même que pour le chorio-épithéliome gravidique, que par des dosages hormonaux de la prolanurie.

Le retentissement hormonal de cette tumeur exceptionnelle est cependant très variable ; nous avons vu dans certaines observations, l'action de cette réaction sur les récepteurs chez la fillette avant la puberté sous forme de poussée de croissance et de développement des caractères sexuels secondaires chez la jeune fille sous forme d'une poussée mammaire avec sécrétion colostrale.

Dans notre observation rien de tel n'a été constaté, et il nous a paru même assez surprenant d'observer aussi peu de réponse à la stimulation chorionique.

- sur l'endomètre, la seule note remarquable est celle d'un déséquilibre oestro-progestatif et surtout les atypies d'Arias Stella que nous n'avons pas trouvées mentionner dans d'autres observations.

- Sur l'ovaire controlatéral, aucun signe de maturation folliculaire mais des follicules régressifs ; les corps jaunes sont cicatriciels. Dans les observations colligées aillcurs, il n'est mentionné aucun kyste lutéinique tel que l'on peut en observer dans le chorio-épithéliome gravidique.

Les taux d'hormones chorioniques observées sont très variables : toujours de l'ordre de 100 à 1.000.000 U.I., dans notre observation le taux trouvé est relativement faible ; 50.000 U.I. ou compris entre 5.000 et 10.000 U.L.

La question peut se poser sur le plan endocrinologique de la nature ou de la qualité de l'hormone chorionique ainsi sécrétée ; (peuvent aussi se discuter les interférences avec l'hormone gonadotrope hypophysaire, mais jusqu'à maintenant aucune observation ne rapporte des dosages séparés de ces différentes hormones, non plus d'ailleurs des dosages des stéroïdes sexuels urinaires.

Problèmes anatomo-pathologiques

Le chorio-épithéliome de l'ovaire rentre dans un cadre histogénétique encore plein d'incertitude. Cela tient d'une part aux nombreux essais de classification des tumeurs de l'ovaire, et d'autre part aux hypothèses histogénétiques permettant de situer ces tumeurs dans cette classification. Nous emprunterons à De. BRUX la classification qu'il propose des tumeurs ovariennes.

Il faut rappeler tout d'abord la complexité embryologique de l'ovaire qui comprend 3 fractions ontogénétiquement différentes qui s'intriquent les unes aux autres :

- la fraction mésenchymateuse primitive ou blastome génital comportant l'épithélium germinatif, l'albuginée, les cryptes et kystes foetaux ou acquis pendant la vie adulte,

- la fraction mésenchymateuse d'origine mésonéphrotique constitue le stroma cortical de l'ovaire dont les symptômes ont un potentiel endocrinien sensible aux stimuli-hypophysaires,

- La fraction germinale c'est-à-dire les gamètes dont la différenciation est liée au déterminisme génétique et qui possèdent le pouvoir d'induire la capacité endocrine des cellules voisines.

A partir de chacun de ces éléments constitutifs peut naître une variété particulière de tumeurs.

La classification proposée est la suivante :

1 - Tumeurs germinales communes aux gonades féminines et masculines. Seul ce groupe nous intéressera car là se situe le chorio-épithéliome primitif de l'ovaire.

2 - Les tumeurs somatiques développées au dépens des structures adultes qui retrouvent dans leur prolifération anormale des caractères fonctionnels à potentiel endocrinien (tumeurs de la granulosa, tumeurs de la thèque) ; dans ce groupe entre également les tumeurs du mésenchyme sous coelomique liées à la prolifération du mésothéliome coelomique qui retrouve la potentialité des structures du canal de Müller.

3 - Les tumeurs vestigiales et induites : tumeurs hilaires à cellules de Leydig, tumeurs surrénaliennes inclues dans la glande, tumeurs développées à partir du reste ovarié, tumeur de Brenner.

Le groupe des tumeurs germinales est particulièrement vaste et la conception de De. BRUX concernant leur histogénèse a le mérite de la clarté.

Ces tumeurs procèdent de la prolifération :

- d'éléments dysembryoplasiques séquestrés lors de la première segmentation de l'oeuf : dysembryome. Selon le moment de la séquestration, les dysembryomes peuvent être divisés en :

a - polyembryomes liés à la séquestration de clones cellulaires au cours de la première semaine, lors des premières segmentations de l'oeuf.

b - Trophoblastomes et mésoblastomes liés à la séquestration au cours de la deuxième semaine du tissu ovulaire extra-embryonnaire lors de la différenciation des tissus embryonnaires.

c - Les tératomes résultent de la séquestration des tissus différenciés ecto-méso-endodermiques (foetaux, adultes, mixtes),

- d'éléments de la lignée germinative : tumeurs dysgerminales issues soit de cellules indifférenciées : dysgerminomes, séminomes, soit de cellules à différenciation perturbée : gonadoblastome, gynandroblastome, arrhénoblastome, gonocytome.

Plus la perturbation sera précoce, plus les possibilités de coexistence de dysembryomes et de dysgerminomes seront grandes.

De BRUX montre ainsi très bien la parenté originelle des dysembryomes et des dysgerminomes.

Cette classification basée sur l'histogénèse permet de situer le chorio-épithéliome primitif de l'ovaire. Il s'agit d'une tumeur dysembryoplasique associant tératome malin à tissu mature et immature et chorio-épithéliome.

De BRUX fait sienne l'hypothèse histogénétique proposée par TEILUM éliminant les théories anciennes de MARCHAND, BONNEY et WILMS (th. blastomérique) et celle de LOEB et MASSON (th. parthénogénétique).

Le chorio-épithéliome primitif de l'ovaire résulte de la séquestration plus ou moins précoce et à différents stades de l'embryogénèse de cellules à potentialité multiple :

- séquestration de tissu ovulaire extra-embryonnaire qui donnera l'image de trophoblastome sécrétant de l'hormone chorionique,

- séquestration des tissus différenciés qui donnera le tératome avec ses différents aspects selon la maturité ou l'immaturité des plages ecto, endo ou mésodermiques.

Cette séquestration précoce, l'intrication possible avec le dysgerminome expliquerait la ressemblance et l'identité du chorio-épithéliome ovarien avec le chorio-épithéliome testiculaire. La plus grande fréquence des tumeurs testiculaires serait due selon TEILUM, MARCHETTI et LEWIS au fait que les éléments primitifs de la gonade dont la tumeur sera secondairement issue, subissent une involution normale dans l'ovaire, alors qu'ils persistent comme point de départ de la lignée séminale du testicule.

La conception de l'histogénèse des tumeurs ovariennes et du chorio-épithéliome de l'ovaire en particulier repose sur les examens anatomo-pathologiques. Notre observation, comme celles rapportées dans la littérature, ne

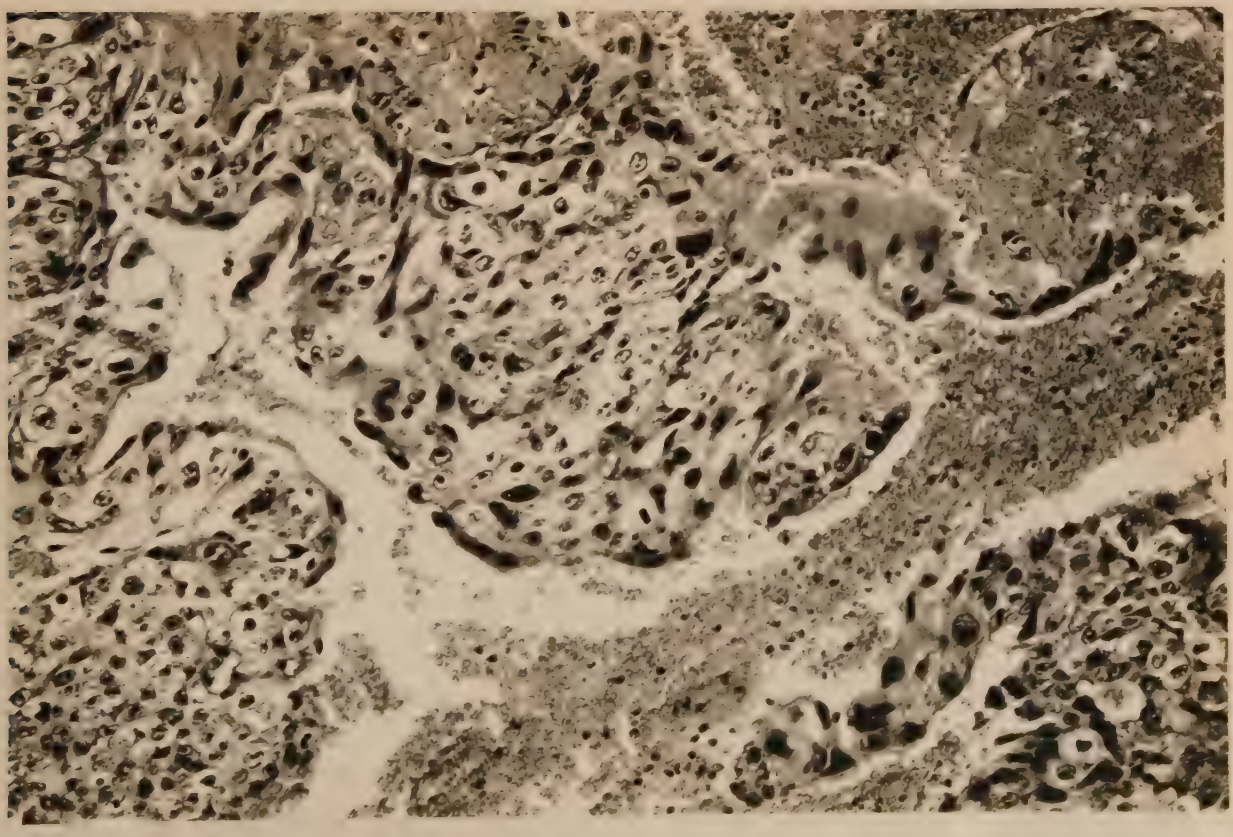
montre pas l'image d'un chorio-épithéliome pur (1 cas de MAKI et TAKEDA) mais la juxtaposition d'images chorio-épithéliomateuses en général très étendues et d'images dysembryoplasiques constituant l'aspect des tératomes complexes et toujours malins. Un seul cas de HORN comportait chez une fillette de 11 ans l'image d'un tératome kystique bénin associé à un épithélioma pavimenteux stratifié et à un chorio-épithéliome.

Nous devons au Professeur De BRUX l'interprétation et l'iconographie de notre cas.

Pièce opératoire - Chorio-épithéliome

Annexe GAUCHE

ENDOMETRE-ATYPIES D'ARIAS STELLA -



CHORIO-EPITHELIOME -

CHORIO-EPITHELIOME DE L'OVAIRE - PAROI DU KYSTE DERMOIDE

CHORIO-EPITHELIOME - ATYPIES - MONSTRUOSITES CELLULAIRES - PLASMODES -

Le Traitement

Uniquement chirurgical jusqu'à ces dernières années, le traitement du chorio-épithéliome primitif de l'ovaire semble devoir bénéficier des progrès de la chimiothérapie anti-tumorale. La chirurgie seule ou complétée de radiothérapie n'apportait que des survies très limitées : 10 à 12 % des cas publiés étaient d'ailleurs inopérables du fait de la présence d'une tumeur étendue quelque soit le type d'opération pratiquée, annexectomie unilatérale ou hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale, le pronostic restait extrêmement sombre.

C'est par analogie au chorio-épithéliome post-gravidique que l'idée de traiter le chorio-épithéliome primitif ovarien par les agents anti-tumoraux est venue. Cependant les résultats obtenus rapportés dans la littérature sont discordants : HERTIG et Coll. (1963) considèrent que le Méthotrexate n'est pas efficace dans les tumeurs associant choriocarcinome et tératome.

Par contre, deux publications récentes apportent les résultats que l'on peut qualifier de satisfaisants : WIDER, MARSCHALL et Coll. (VI, 1969) rapportent 3 cas de survie de plus d'1 an (de 14 mois à 4 ans $\frac{1}{2}$) dans 3 cas sur 4 traités par l'association Méthotrexate, Actinomycine D. et Chlorambucil.

Il nous paraît intéressant de résumer 2 de ces observations concernant les tumeurs identiques à celle de notre observation : tératocarcinome avec chorio-carcinome.

Première observation : Femme de 33 ans.

Apparition de ménométrorragies imposant un curetage montrant un endomètre prolifératif, 1 mois plus tard découverte à la suite d'un épisode douloureux abdominal, d'une masse pelvienne droite volumineuse.

Laparotomie : excision de la tumeur annexielle droite. Il s'agit d'un térato-carcinome avec chorio-carcinome.

Un test de grossesse est positif 5 jours plus tard.

Pas de métastase pulmonaire.

9 jours plus tard : gonadotrophines urinaires $>$ 500 U.I. $<$ 20.000 U.I.

5 séries de 5 jours de chimiothérapie associant Méthotrexate 15 mg. intramusculaire, Actinomycine D 8 microgrammes/Kilo intraveineux, Chlorambucil 10 mg. per os.

Malgré les complications graves de la chimiothérapie, déclin et disparition des gonadotrophines à la quatrième cure. Exéat 4 mois après l'intervention.

2 mois plus tard, devant la perception d'un empâtement annexiel droit ; laparotomie et hystérectomie avec annexectomie gauche.

L'histologie révèle seulement un hématome organisé sans récidive tumorale.

La malade est en vie 4 mois $\frac{1}{2}$ après le début de l'affection.

Deuxième observation : fille de 8 ans.

Poussée pubertaire précoce, et 1 mois plus tard, douleurs abdominales liées à une masse abdomino-pelvienne atteignant l'ombilic.

Laparotomie : hémorragies intra-péritonéales et volumineuse tumeur de l'ovaire gauche : excision.

Il s'agit d'un térato-carcinome avec choriocarcinome. Après l'opération un test de grossesse négatif, mais deux semaines plus tard, un taux de 200 U.I. de gonadotrophines est trouvé dans les urines, 1 mois plus tard, métastase pulmonaire ; gonadotrophines urinaires comprises entre 2.000 U.I. et 5.000 U.I.

Début de la chimiothérapie : 10 séries de 5 jours de chimiothérapie associant Actinomycine, Chlorambucil, Méthotrexate. Régression des lésions pulmonaires, retour des gonadotrophines urinaires à la normale après la septième série.

1 an plus tard, récidive (métastases généralisées) ; aucun effet de la chimiothérapie et mort 5 mois plus tard.

Les auteurs concluent à la nécessité d'entreprendre la chimiothérapie comme traitement complémentaire de la chirurgie ; cette attitude constitue pour eux, une nécessité chez les malades ayant après chirurgie, un taux de gonadotrophines encore présent dans les urines.

D. HAY et D. STEWART rapporte en octobre 1969, une observation de chorio-carcinome chez une fille de 13 ans, antérieurement réglée et vierge.

Au cours d'un syndrome abdominal aigu est découvert une tumeur ovarienne droite.

Laparotomie découvrant un hémopéritoine de 80 cc. provenant d'une tumeur ovarienne droite. Annexectomie droite.

L'histologie montre un chorio-carcinome ; un test de grossesse est positif mais des dosages ne sont pas faits. Pas de métastase pulmonaire.

Traitement alternatif par Méthotrexate pendant 5 jours puis 6 Mercaptopurine suivi d'une deuxième cure de Méthotrexate.

L'évolution ultérieure est normale pendant 15 mois.

Ainsi dans ces observations, grâce à la chimiothérapie le pronostic semble amélioré.

La surveillance prolongée de notre malade nous dira si cette impression favorable peut être considérée comme valable.

Nour pouvons ainsi proposer une ligne de conduite thérapeutique, basée sur les observations précédentes et sur les résultats obtenus par analogie avec les cas de chorio-épithéliome post-gravidique, quoique la réputation des C.E. primitifs de l'ovaire soit considérée comme beaucoup plus mauvaise.

Doivent être considérées :

- les indications chirurgicales,
- les indications de la chimiothérapie.

1 - <u>Les indications chirurgicales</u> :

Elles sont différentes de celles du chorio-épithéliome secondaire gravidique. Alors que pour cette seconde affection, dans les statistiques de HERTZ et Coll. (1961), l'hystérectomie faite en cas de tumeur métastasée et suivie de chimiothérapie montre une rémission dans 40 cas sur 65, et qu'une statistique comparative des mêmes auteurs, de chimiothérapie sans hystérectomie donne 27 rémissions sur 48 cas, dans le chorio-épithéliome primitif de telles statistiques sont encore impossibles à réunir. L'on peut seulement

mettre en balance les résultats obtenus par l'hystérectomie ou l'annectomie seule, les deux types d'intervention dans les observations rapportées avant 1969 ne donnant pas de rémission supérieure à 1 an, et les résultats rapportés dans les observations que nous avons résumées : 3 cas sur 4 de rémission de plus de 1 an, dont une de 4 ans $\frac{1}{2}$ (Wider et Marschall), 1 survie de plus de 15 mois (Hay et Stewart).

Plusieurs arguments plaident en faveur de la chirurgie.

1 - Le diagnostic clinique n'est souvent que présumé ; et, si chez la fillette avant la puberté, la constatation d'une tumeur ovarienne sécrétant des gonadotrophines chorioniques, permet un diagnostic très probable, la certitude chez une jeune fille ou une jeune femme ne peut être apportée que par l'examen anatomo-pathologique.

2 - Sur le plan cancérologique, il paraît logique de demander à la chirurgie de réduire la masse tumorale avant d'utiliser la chimiothérapie, MATHE et Coll. en 1968 ont adopté cette attitude avec de bons résultats dans les tumeurs solides d'autre origine.

Quelle opération pratiquer ? le dilemne se joue chez une fillette ou une jeune fille de faire soit une annexectomie, soit une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale.

Dans les observations que nous avons résumées, il fut pratiqué une annexectomie unilatérale sauf dans un cas où une hystérectomie secondaire fut faite devant la crainte d'une récidive pelvienne. Ainsi 4 fois sur 5, l'annexectomie a paru suffisante, confiance étant faite à la chimiothérapie secondaire. Dans notre observation, nous avons hésité entre cette attitude conservatrice et la mutilation. Nous avons pratiqué une hystérectomie secondaire devant la persistance d'une prolanurie et devant la crainte d'un envahissement utérin. Nous pensons rétrospectivement que l'annexectomie unilatérale peut constituer la thérapeutique chirurgicale la plus rationnelle en cas de tumeur apparemment localisée, d'autant plus qu'il s'agit de sujets jeunes.

Au contraire, s'il s'agit de tumeur extensive, faisant redouter un envahissement pelvien à l'utérus, à l'annexe opposée et aux organes de voisinage, l'hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale conserve ses droits, l'optique étant d'enlever le maximum de tissu tumoral.

Faut-il adopter cette attitude chirurgicale en cas de métastase à distance ? pulmonaire en particulier. L'attitude classique est de recourir à l'hystérectomie se référant aux observations de chorio-épithéliome post-gravidique où la suppression de la source initiale d'hormones chorioniques a pu être suivie de régression spontanée des métastases pulmonaires ; mais cette éventualité doit être considérée comme rare : 3/156 (Park 1951) ; 6/103 (Brewer et Coll. 1964).

Cependant la chimiothérapie est capable d'obtenir la disparition des métastases pulmonaires, ce qui fut le cas chez 2 des malades de Wider et Coll.

L'hystérectomie secondaire serait, selon AMIEL, réservée aux cas, où le taux de gonadotrophines reste élevé après une chimiothérapie bien conduite, alors qu'il n'y a plus de métastases extra-pelviennes.

# LA CHIMIOTHERAPIE

La chimiothérapie ne saurait être codifiée étant donné le petit nombre d'observations dont nous pouvons faire état. Les schémas proposés sont ceux des cancérologues ayant traité le chorio-épithéliome placentaire et ceux rapportés par quelques auteurs dans les observations de chorio-épithéliome primitif de l'ovaire.

## PRINCIPE

Nous rappellerons l'action de la chimiothérapie sur la cellule : qu'elle soit quiescente, cellule souche "en réserve" appelée GO, ou qu'elle soit dans le cycle, cellules qui évoluent dans les processus de division et pour certaines d'entre elles, de différenciation.

Les agents chimiothérapiques peuvent être divisés en trois classes :

- la première comporte les radiations ionisantes et la méthylbis (caryolysine) ; l'action s'exerce sur les cellules dans le cycle et les cellules en GO,

- la deuxième comporte l'actinomycine D, 5 fluoro-uracile, cyclophosphamide, melphalan, ces produits agissent sur les cellules dans le cycle quelle que soit la phase du cycle, mais ne touchent pas les cellules en GO.

- la troisième comporte le méthotrexate, la vinblastine, la vincristine, la cytosinearabinoside ; ils agissent uniquement ou partiellement à une seule phase du cycle, respectant les autres phases et les cellules en GO.

Le but de la chimiothérapie est de détruire toutes les cellules malignes sans altérer les populations de cellules normales à renouvellement rapide (cellules hématopoïétiques, cellules de la muqueuse intestinale) totalement ou partiellement. Comme il est impossible de différencier à priori les cellules tumorales des cellules normales, la différence d'action peut porter sur la cinétique des populations de cellules normales ou de cellules tumorales, durée totale du cycle, durée relative des phases du cycle, proportion respective des cellules dans le cycle et des cellules quiescentes.

Il faut d'autre part savoir que les agents chimiothérapiques sont immuno-dépresseurs ; à leurs propriétés anti-tumorales s'ajoute un pouvoir immuno-dépresseur qui dans les modalités d'applications thérapeutiques doit être réduit au maximum. Enfin, il peut apparaître au cours du traitement une résistance à un agent chimiothérapique.

Pour nous résumer, les principes d'action de la chimiothérapie réunissent les propriétés anti-tumorales variables selon l'agent utilisé et selon le point d'impact cellulaire (cellules quiescentes, cellules dans le cycle) et qui permettent une destruction cellulaire déterminée ; mais les cellules normales ne peuvent être distinguées par la drogue, d'où la notion de toxicité se réflétant surtout sur les cellules en hyperactivité ou en renouvellement rapide.

La toxicité de la chimiothérapie explique la nécessité d'une surveillance attentive clinique et biologique de ces médications. Le risque d'immuno-dépression doit également être souligné.

Enfin, l'apparition d'une résistance à un agent particulier est possible, peut-être s'agit-il seulement d'une question de doses thérapeutique : peut-être également une polychimiothérapie évite-t-elle ces résistances.

Notre observation peut servir d'exemple à cette conception : il est impossible cependant de dire s'il s'est agi d'une résistance au méthotrexate ou d'une récidive uniquement humorale ; l'association de plusieurs agents thérapeutiques a néanmoins fait régresser le fait hormonal.

Applications : il n'est pas possible de ne pas s'inspirer du traitement proposé en cas de chorio-épithéliome placentaire.

1 - La thérapeutique du chorio-épithéliome trophoblastique repose sur deux produits :

- le METHOTREXATE
- et l'ACTINOMYCINE.

- Le METHOTREXATE est un anti-folique, bloquant la synthèse de l'ADN, agissant sur la phase S. de division mitotique des cellules, phase de synthèse de l'ADN.

- l'ACTINOMYCINE D. est anti-métabolique, bloquant la synthèse des protéines, par liaison sélective avec l'ADN. formant ainsi un complexe qui ne peut pas servir de "modèle" pour l'ARN. messager.

a - Le méthotrexate peut être utilisé selon 2 schémas :

- celui de Hertz et Coll. (1961) : il consiste en cure de 5 jours, d'injections quotidiennes intramusculaires 10 à 30 mg., ces cures sont répétées selon la tolérance. Le nombre de cures varie de 1 à 11 dans la statistique de Hertz, chaque cure étant séparée de 10 à 15 jours. Les signes de toxicité sont des modifications des muqueuses digestives ; buccales, (stomatite) gastro-intestinales (diarrhée), hépatiques, rénales et surtout hématologiques (leucopénie, thrombopénie) avec le risque de surinfection (septicémie à gram -)

- celui de Holland (1968).

Le méthotrexate est injecté intramusculaire à la dose de 0,6 mg./Kg. 2 fois par semaine pendant 6 semaines. L'apparition de signes toxiques, muqueux, digestifs ou hématopoïétiques pouvant faire espacer le rythme des injections.

Les résultats concernant le chorio-épithéliome placentaire sont comparables selon les deux schémas ; de l'ordre de 50 % de rémission complète. La statistique de Hertz porte sur 63 cas, celle de Holland sur une centaine de cas. Les complications toxiques seraient moins fréquentes et moins graves avec la technique de Holland.

b - L'Actinomycine D. a été utilisée par Hertz à la dose de 7 à 12 g./kg. par jour, par cure de 5 jours répétée selon la tolérance.

Ron et Coll. en 1962 obtiennent par ce traitement environ 50 % de rémission complète.

c - L'association ou plutôt la succession des traitements par Méthotrexate et actinomycine améliore le chiffre des guérisons : les cas de résistance au méthotrexate repris ensuite par l'actinomycine et ceux de l'actinomycine repris secondairement par le méthotrexate ont guéri ou plus exactement été suivis de rémission complète dans 74 % des cas d'une statistique de 50 malades ainsi traités par Hertz et Coll. (1967).

D'autres associations chimiothérapiques ont été essayées dans le chorioépithéliome placentaire ; certaines méritent d'être remarquées par leur efficacité :

- association méthotrexate - 6 mercaptopurie (Bagstraw 1967) avec 86 % de guérison sur 45 cas traités,

- la triple association méthotrexate, actinomycine D., chlorambucil, a été utilisée par Brewer (1964) donnant des résultats comparables mais non supérieurs à la double thérapeutique méthotrexate, actinomycine.

2 - Nous avons rapporté les cas de chimiothérapie du chorio-épithéliome primitif de l'ovaire publiés dans la littérature. On ne peut éviter de faire un rapprochement avec la chimiothérapie du chorio-épithéliome placentaire.

Notre observation constitue le sixième cas de chorio-épithéliome primitif traité par chimiothérapie complément nécessaire du traitement chirurgical.

La chimiothérapie dans les cas publiés antérieurement a associé en cures de 5 jours, méthotrexate, actinomycine, chlorambucil dans 4 cas ; méthotrexate, mercaptopurine dans 1 cas.

Chez notre malade nous avons d'abord institué une monochimiothérapie par méthotrexate puis devant la réapparition d'hormones chorioniques dans les urines, une polychimiothérapie, méthotrexate, chloraminophène, actinomycine par cure de 5 jours.

Nous avons ainsi obtenu dès la deuxième cure associée, la régression de l'hormonogénèse. Nous devons souligner chez notre malade une tolérance presque parfaite, les seuls signes toxiques constatés ayant été une stomatite facilement régressive.

Ainsi, selon nous, la chimiothérapie du C.E. primitif de l'ovaire doit donc être de préférence une polychimiothérapie soit successive, comme dans notre cas, soit simultanée ; la 2e partie de l'évolution chez notre malade aurait peut-être pu être évitée par la triple association entreprise d'emblée.

Sans pouvoir encore parler de guérison, le terme de rémission complète au bout de 6 mois peut être avancé. Ce délai est encore bien court ; il se rapproche néanmoins déjà des résultats obtenus par d'autres : 4 malades sur 5 ainsi traités survivent au-delà d'1 an sans signe clinique ni biologique de récidive.

oOo

# C O N C L U S I O N

La sixième observation de chorio-épithéliome primitif de l'ovaire traité par chimiothérapie a constitué le sujet de cette thèse.

Cette tumeur rare pose un certain nombre de problèmes intéressants.

Elle affecte toujours les sujets jeunes et sur le plan clinique et biologique, le diagnostic en est assez facilement porté.

Il s'agit en effet d'une tumeur génitale à évolution suffisamment rapide pour en amener la découverte ; la constatation d'une sécrétion hormonale chorionique constitue un élément fondamental du diagnostic.

La surveillance de l'évolution sera basée sur la recherche régulière de cette sécrétion.

L'aspect histogénétique du problème a été rappelé à la lumière des connaissances anatomo-pathologiques actuelles.

Des progrès importants méritent d'être remarqués dans le traitement du chorio-épithéliome primitif de l'ovaire.

Ce traitement est toujours chirurgical, annexectomie unilatérale ou hystérectomie, mais il est aussi et (nécessairement) chimiothérapique ; les agents anti-tumoraux proposés dans le traitement du chorio-épithéliome post-gravidique trouvent là une indication fondamentale lorsque l'on se rappelle du pronostic hautement grave de telles tumeurs avant l'utilisation de telles drogues.

La chimiothérapie doit être entreprise conjointement au traitement chirurgical : la triple association méthotrexate actinomycine chlorambucil instituée d'emblée constitue actuellement la meilleure technique. Quatre des cinq malades ainsi traités par les auteurs de publications étrangères ont une survie de 12 mois à 4 ans $\frac{1}{2}$.

Espérons que notre malade bénéficiera d'un progrès comparable.

oOo

Vu, le Président de Thèse :

Professeur DE BRUX

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur FREZAL

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

# B I B L I O G R A P H I E


AMIEL J.L. -

Traitement et guérison du chorio-carcinome placentaire.
Progrès en Obstétrique P. 487-507.

DE BRUX J., ANGLA M. -

Arias Stella endometrial Atypias Reprinted from American Journal of Obstetrics and Gynecology.
St.-Louis.

BOTELLA LLUSIA J., NOGALES ORTIZ F., SOPENA IBANEZ A. et CARZO J. -

Sur un cas de chorioépithéliome primitif de l'ovaire. -
Gynéc. Obst., 1950. 49, N° 2, 220-226.

BURGER J.P. et Coll. -

Un cas de chorio-épithélioma primitif de l'ovaire.
Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst., nov.-déc. 1967. 19. N° 5, 490-493.

BURGER J.P., SCHLAEDER G., MULLER G. et GANDAR R. -

Le chorio-épithélioma primitif de l'ovaire.
Rev. franç. Gyn. Obst., juin 1969, 64, 351-356.

DAVID M., HAY and DAVID STEWART. -

Primary ovarian carcinoma.
The Journal of obstetrics and gynecology of the British Commonwealth oct. 69. 941.

GAUDEFROY M., CALLENS J. et BAYART M. -

A propos d'un cas de chorio-épithéliome primitif de l'ovaire.
C.R. Soc. Franc. Gyn., janv. 1968, 38, N° 1, 15-19.

KAHN M. (Mlle.). -

Le chorio-épithéliome primitif de l'ovaire. Discussion à propos d'un cas, des critères anatomiques et biologiques.
Thèse Paris, 1963, N° 350.

MARION P., PAPILLON, FEROLDI, BARRY et MOUNIER-KUHN A. -

Chorio-épithéliome de l'ovaire chez une fillette de 6 ans, révélé par une torsion. Castration droite. Radiothérapie post-opératoire. Guérison de 2 ans ½ (présentation de malade).
Pédiatrie, 1952. 41. N° 1, 93-95.

NEIGUS I. -

Dysgerminome ovarien avec chorio-épithéliome.
Am. J. Obst. Gyn., avril 1955, 69, N° 4, 838-847.

NOLOT B. -

Un cas de chorio-épithélioma primitif de l'ovaire.
Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst., juin-août 1963, 15, N° 3, 451-454.

RIBERT M. et Coll. -

Les chorio-épithéliomes extra-utérins apparemment primitifs. A propos d'un chorio-épithéliome du ligament large et d'un chorio-épithéliome de l'ovaire.
Presse Med. 28. X. 1964. 72, N° 45, 2.657-2.662.

ROMAN C., VINCENT E. et FEROLDI J. -

Chorio-épithéliome primitif de l'ovaire.
Gyn. Obst., 1949, 48, N° 5, 512-518.

ROUCHY R. et CREZE J. -

Deux observations de chorio-épithéliome probable de l'ovaire.
Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst., av.-mai 1958, 10, N° 2, 199-203.

TROISIER S. et FARGE C. -

A propos d'un chorio-épithéliome a priori primitif très atypique dans son évolution et ses critères biologiques.
Presse Méd. 21 nov. 1962, 70, N° 50, 2.427-2.428.

TULZER H. -

Un cas de choriotératoblastome de l'ovaire. -
Zbl. Chir., 1955, 77, N° 9, 321-327.

VITSE M., GUYEN VAN HONG N., HOANG MGOG MINH, RIBET M. et GAUTHIER Cl. -

Chorio-épithéliomes extra-utérins apparemment primitifs. (A propos d'un chorio-épithéliome de ligament large et d'un chorio-épithéliome de l'ovaire).
C.R. Soc. Franç. Gyn. Fév. 1964, 34.

WIDER J.A. et Coll. -

Rémissions après chimiothérapie pour cancer ovarien contenant un chorio-carcinome.
New England. J. Med., 26 juin 1969, 280, N° 26, 1.439-1.444.

- Le chorio-épithélioma primitif de l'ovaire.
Sem. Hôp. Paris, 8.2.1970. 46. N° 7. 470-471.

oOo

MERIGOT I. -

Dysgerminome ovarien avec chorio-épithéliome.
Ann. J. Obst. Gyn., avril 1955, 69, N° 4, 838-847.

MOREAU R. -

Un cas de chorio-épithéliome prématif de l'ovaire.
Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst., juin-août 1953, 15, N° 3, 451-454.

NIBERT K. et Coll. -

Les chorio-épithéliomes extra-utérins apparemment primitifs. A propos d'un chorio-épithéliome du ligament large et d'un chorio-épithéliome de l'ovaire.
Presse Méd. 25. X. 1964. 72, N° 45, 2.697-2.662.

ROMAN C., VINCENT S. et PERROT J. -

Chorio-épithéliome primitif de l'ovaire.
Gyn. Obst., 1943, 42, N° 5, 312-318.

ROUCAY R. et CREZE J. -

Deux observations de chorio-épithéliome probable de l'ovaire.
Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst., av.-mai 1958, 10, N° 2, 199-203.

TESTUZER S. et PARES C. -

A propos d'un chorio-épithéliome à point primitif très atypique dans son évolution et ses critères biologiques.
Presse Méd. 21 nov. 1952, 70, N° 70, 2.457-2.458.

TULEKE H. -

Un cas de Chorioteratoblastome de l'ovaire. -
Zbl. Chir., 1953, 72, N° 9, 321-327.

VIEKE K., GUYEN VAN HUIO U., TOAMS MUOG HIEN, RIBET M. et DAUTHIER Cl. -

Chorio-épithéliomes extra-utérins apparemment primitifs. (A propos d'un chorio-épithéliome du ligament large et d'un chorio-épithéliome de l'ovaire).
C.R. Soc. Fregn. Gyn. fév. 1964, 34.

WIDER J.A. et Coll. -

Résultats après chimiothérapie pour cancer ovarien contenant un chorio-carcinome.
New England. J. Med., 26 juin 1969, 280, N° 26, 1.439-1.444.

- Le chorio-épithéliome primitif de l'ovaire.
Ann. Méd. Paris, 8.2.1970. 66, N° 2, 170-171.